

COMPOSITION COSMETIQUE A BASE DE CIRSIMARINE

L'invention concerne une composition cosmétique à base de cirsimarine ou dérivés
5 de cirsimarine, destinée en particulier, au traitement cosmétique de la cellulite.

Le tissu adipeux est constitué de cellules dénommées adipocytes, dont l'essentiel
de l'espace cellulaire est occupé par des triglycérides. La quantité de triglycérides
contenue dans un organisme dépend à la fois de la taille et du nombre des
10 adipocytes. En d'autres termes, l'hypertrophie des cellules adipeuses (augmentation
de la taille) et l'hyperplasie de ces cellules (augmentation du nombre) sont des
paramètres importants témoignant d'une augmentation de la masse grasseuse. In
vivo, l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules adipeuses sont des mécanismes
intimement imbriqués. On a démontré que l'augmentation du nombre des
15 adipocytes est d'abord précédée par une augmentation de la taille des adipocytes
jusqu'à un seuil critique, qui déclenche le recrutement de nouvelles cellules
adipeuses. Pour le traitement de la cellulite par voie cutanée, la maîtrise du seul
paramètre de taille est suffisante. En effet, les adipocytes sous-cutanés sont situés
dans des chambres grasseuses délimitées par du tissu conjonctif. Lorsque la taille
20 des adipocytes augmente, les chambres grasseuses se déforment et des tensions
s'exercent sur le tissu conjonctif les délimitant. Ces tensions font apparaître, à la
surface de la peau, un plissement en aspect de peau d'orange caractéristique de la
cellulite. De ce constat, il ressort qu'une solution pour traiter le phénomène de
cellulite est de diminuer la taille des adipocytes. Pour ce faire, il est nécessaire de
25 cataboliser, c'est-à-dire de dégrader, les triglycérides contenus dans les adipocytes,
phénomène dénommé "lipolyse".

La régulation de la lipolyse dans les adipocytes est un phénomène particulièrement
complexe illustré schématiquement sur la figure 1.

30

Les principaux agents lipolytiques présents dans l'organisme sont des
neurotransmetteurs du type catécholamines, respectivement l'adrénaline et la

noradrénaline, neuro-transmetteurs du système nerveux sympathique. Ces catécholamines agissent sur plusieurs types de récepteurs, essentiellement les récepteurs β -adrénergiques et les récepteurs α -adrénergiques présents dans le milieu extracellulaire à la surface de la membrane des adipocytes.

5

L'adénylate cyclase joue un rôle important dans la régulation de la lipolyse. Lorsqu'elle est activée, l'adénylate cyclase dégrade l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique (AMPc), laquelle transforme ensuite une protéine kinase A inactive en protéine A phosphorylée active, hydrolysant les triglycérides en di, puis mono glycérides. En d'autres termes, plus la concentration intracellulaire en AMPc est importante, plus la lipolyse est active. Cela signifie donc que pour stimuler la lipolyse, il est nécessaire d'augmenter la concentration intracellulaire en AMPc. Or, cette concentration fait l'objet de plusieurs régulations.

15

Tout d'abord, l'AMPc est dégradée en permanence par une phosphodiesterase activée par l'insuline (agent anti-lipolytique) en 5'-AMP, lequel est à son tour dégradé en adénosine. Parallèlement, l'adénosine peut quitter la cellule vers le milieu extracellulaire où elle se fixe sur des récepteurs membranaires à l'adénosine de type A1, couplés eux-mêmes à l'adénylate cyclase par l'intermédiaire de la protéine G inhibitrice. En d'autres termes, l'adénosine a un effet inhibiteur sur l'activité de l'adénylate cyclase, et donc de la lipolyse. Cela signifie donc que la lipolyse est inhibée en permanence et que lorsque l'on stimule la lipolyse par des agents stimulants, on stimule en réalité un système qui est inhibé en permanence.

25

Aussi, l'idée du Demandeur est, non pas de stimuler directement la lipolyse, mais de lever l'inhibition permanente qui s'exerce sur la lipolyse en bloquant les récepteurs adénosine A1, présents à la surface des adipocytes.

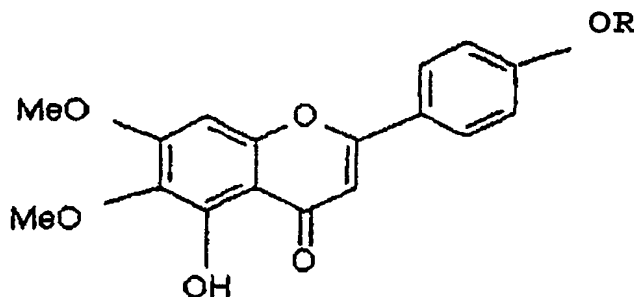
30

La caféine et la théophylline sont des molécules rapportées pour être des antagonistes des récepteurs adénosine A1, la caféine étant connue pour son activité lipolytique.

Toutefois, la difficulté à laquelle s'est trouvé confronté le Demandeur est que toutes les molécules présentant des propriétés antagonistes des récepteurs A1 n'ont pas une activité lipolytique telle qu'on puisse en envisager une application cosmétique. En témoignent ainsi les documents NOGOWSKI "*Genistein-Induced Changes in lipid metabolism of ovariectomized rats*", *Annals of Nutrition and Metabolism*, 42(1-2): 360-366 et JACOBSON "*Interactions of flavones and other phytochemicals with adenosine receptors*", *Adv. Exp. Med. Biol.*, 505: 163-171, dans lesquels il est indiqué que la génistéine, molécule appartenant à la famille des flavonoïdes, identifiée comme antagoniste des récepteurs A1, avait une activité lipolytique négligeable.

Le problème que se propose de résoudre l'invention est de rechercher une molécule antagoniste des récepteurs A1 qui ait un effet lipolytique amélioré par rapport à des molécules connues, telles que notamment la caféine.

Dans le cadre de sa recherche, le Demandeur a découvert que la molécule de formule suivante :



avec R=Glucose, ou R=H était capable, à des doses très faibles, de lever l'inhibition permanente s'exerçant sur la lipolyse.

Lorsque le radical R est un glucose, la molécule utilisée dans l'invention correspond à la cirsimarine.

La cirsimarine est un flavonoïde appartenant à la classe des flavones. C'est une flavone glycosilée dont la formule brute est $C_{23}H_{24}O_{11}$ correspondant au numéro CAS 13020-19-04. Elle est connue également sous les dénominations :

- 5-hydroxy-6,7-diméthoxyflavone 4'-O-glucoside,
- 5-hydroxyapigénine 6,7-diméthyl éther 4' glycoside,
- Scutellareine 6,7-diméthyl éther 4'-O-glucoside,
- Cirsitakaoside,
- Cirsimaritrine 4'-O-glucoside.

La cirsimarine se trouve à l'état naturel dans un nombre très limité de plantes. On en trouve notamment dans *Teucrium arduini* (famille des Lamiacées), *Clerodendrum mandarinorum* (famille des Verbenacées), *Scoparia dulcis* (famille des Scrophulariacées), *Cirsium maritimum* (famille des Compositae) et *Cirsium pendulum*. Une plante plus répandue dans laquelle on retrouve la cirsimarine est une herbe rampante dénommée *Microtea debilis* appartenant à la famille des Phytolaccacées, herbe annuelle originaire d'Amérique du Sud. Cette herbe est connue pour son utilisation en médecine traditionnelle sous forme de poudre de plante séchée, administrée par voie orale pour soigner les protéinuries.

A ce propos, le document "*Adenosine-1 Active Ligands: Cirsimarin, a Flavone Glycoside from Microtea debilis*", John A. Hasrat, Luc Pieters, Magda Claeys, Arnold Vlietinck, *J. Nat. Prod.* 1997, 60, 638-641 met en évidence les propriétés antagonistes des récepteurs A1 de la cirsimarine et explique que l'effet sur la protéinurie de cette molécule est due à l'interaction de la cirsimarine avec les récepteurs A1, présents à la surface des cellules rénales. Rien dans ce document n'indique la possible utilisation de cette molécule dans une composition destinée à activer la lipolyse.

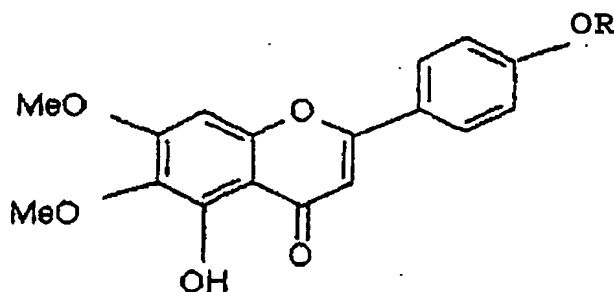
Or, le Demandeur a mis en évidence cette propriété, le mécanisme probable d'action de la cirsimarine correspondant au blocage des récepteurs A1, présents à la surface des adipocytes.

Lorsque le radical R est un atome d'hydrogène, la molécule utilisée dans l'invention correspond à la cirsimaritrine. Cette molécule est connue sous les dénominations suivantes :

- Scutellareine 4,7-diméthyl éther,
- 5,4'-dihydroxy 6,7-diméthoxyflavone,
- Cirsistakaogenine,
- Scrophuleine,
- 5-hydroxyapigenine 6,7-diméthyl éther.

La cirsimaritrine est rapportée dans beaucoup de plantes cultivées telles que *Salvia tomentosa* (famille des Lamiacées), *Salvia officinalis*, *Lippia citriodora* (famille des Verbenacées), mais également à l'état sauvage dans *Sideretis sventenii* (famille des Lamiacées), *Ocimum gratissimum*, variété *gratissimum* (famille des Lamiacées), cette liste n'étant pas limitative.

En d'autres termes et selon une première caractéristique, l'invention concerne l'utilisation de la molécule de formule suivante :



avec R = glucose ou R=H, pour la fabrication d'une composition destinée à activer la lipolyse.

Comme déjà dit, l'activation de la lipolyse ne s'exercerait pas par la stimulation directe de la lipolyse, mais par levée de l'inhibition permanente s'exerçant sur la

lipolyse par blocage des récepteurs A1 présents à la surface des adipocytes.

Cette utilisation peut être thérapeutique ou non thérapeutique.

Dans le cadre de l'invention, l'utilisation est avant tout non thérapeutique par application topique localisée de la cirsimarine ou de la cirsimaritrine, pour le
5 traitement de la cellulite.

L'invention concerne donc l'utilisation de la molécule précitée dans une composition cosmétique destinée au traitement par voie topique, de la cellulite.

10 Le Demandeur a par ailleurs constaté que la molécule précitée stimulait la synthèse des composants de la matrice extra-cellulaire. Plus précisément elle augmente la synthèse de protéines de structure (collagène, élastine), la synthèse de molécules d'adhérence (collagène, laminine, nidogène, intégrine, cadhérine, ...) ainsi que la
15 synthèse de polysaccharides (glycosaminoglycanes et protéoglycanes). L'invention concerne donc également l'utilisation de la molécule précitée pour la fabrication d'une composition destinée à stimuler la synthèse des composants de la matrice extra-cellulaire.

Font également partie de l'invention les compositions cosmétiques comprenant en
20 tant qu'actif, de la cirsimarine ou la cirsimaritrine correspondant aux formules évoquées précédemment.

Pour être efficace, la concentration en cirsimarine ou cirsimaritrine dans la composition cosmétique est comprise entre 0,0005 et 10 % en poids,
25 avantageusement entre 0,05 et 5 % en poids.

Dans un mode de réalisation particulier, la cirsimarine se présente sous la forme d'un extrait végétal sec ou liquide, de préférence de *Microtea debilis*. Lorsque l'extrait se présente sous forme sèche, celui-ci représente entre 0,005 et 20 %,
30 avantageusement entre 0,1 et 10 % en poids de la composition. Lorsque l'extrait se présente sous forme liquide, celui-ci représente entre 0,1 et 20 %, avantageusement entre 0,5 et 10 % en poids de la composition.

En pratique, l'extraction est effectuée à partir de la plante entière séchée puis broyée, dans un solvant polaire utilisable dans une application cosmétique topique, donc en milieux aqueux, alcoolique ou glycolique. Généralement, le solvant polaire est choisi dans le groupe comprenant l'eau, l'éthanol, les glycols tels que propylène-glycol, butylène-glycol, seuls ou en mélange, l'éthanol restant cependant l'un des solvants préférés.

Le Demandeur a par ailleurs mis en évidence l'existence d'une synergie entre la cirsimarine ou la cirsimaritrine et les bases xanthiques, telle que par exemple la caféine, sur la lipolyse.

Dans un mode de réalisation avantageux, la composition cosmétique de l'invention contient donc en outre une base xanthique, en particulier de la caféine.

En pratique, la caféine représente entre 0,1 et 10% de la composition, en poids.

La composition sera en outre généralement formulée sous forme par exemple de gel, lait, crème, sérum, microémulsion...

La composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique sur la peau ou les cheveux, notamment sous forme d'une solution aqueuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'une émulsion siliconée, d'une microémulsion ou nanoémulsion, d'un gel aqueux.

Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect entre autre d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'un gel.

La composition de l'invention peut contenir les adjuvants habituels dans les domaines cosmétique et dermatologique, tels que les matières grasses, les émulsionnants et co-émulsionnants, les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres hydrophiles et lipophiles, les matières colorantes, les neutralisants, les agents propénétrants, et les polymères.

Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0.01 à 30% du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse ou dans la phase aqueuse.

Comme matières grasses utilisables dans l'invention, on peut utiliser les huiles minérale, les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (isopropyl myristate, octyldodecyl, isostearyl isostearate, decyl oleate, isopropyl palmitate), les huiles siliconées (cyclomethicone, dimethicone) et les huiles fluorées. On peut utiliser comme matières grasses des alcools gras, des acides gras, des cires et des gommes et en particulier les gommes et élastomères de silicone.

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters de polyglycérols et d'acide gras, les esters de sucrose et d'acide gras, les esters de sorbitane et d'acide gras, les esters d'acide gras et de sorbitane oxyéthylénés, les éthers d'alcool gras et de PEG, les esters de glycérol et d'acide gras, les alkyl sulfates, les alkyl éther sulfates, les alkyl phosphates, les alkyl polyglucosides, les diméthicone copolyols.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que la gomme xanthane, la gomme guar, les gommes naturelles telles que la gomme de cellulose et dérivés, les argiles et les copolymères d'acide 2-acrylamido-2-méthylpropane.

Comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et l'éthylcellulose.

5

La composition cosmétique peut également contenir des actifs. Comme actifs, on peut utiliser notamment les dépigmentants, les émollients, les hydratants, les anti-séborrhéiques, les anti-acnéiques, les agents kératolytiques et/ou desquamants, les agents anti-rides et tenseurs, les agents drainants, les agents anti-irritants, les agents apaisants, les amincissants tels que les bases xanthiques (caféine), les vitamines et leurs mélanges, et les agents matifiants.

10

En cas d'incompatibilité entre eux ou avec l'extrait de *Microtea debilis*, les actifs indiqués ci-dessus et/ou l'extrait de *Microtea debilis* peuvent être incorporés dans des sphérules, notamment des vésicules ioniques ou non-ioniques et/ou des nanoparticules (nanocapsules et/ou nanosphères), de manière à les isoler les uns des autres dans la composition.

15

Comme conservateurs utilisables selon l'invention, on peut citer l'acide benzoïque, ses sels et ses esters ; l'acide sorbique et ses sels ; les parabens, leurs sels et esters ; le triclosan ; l'imidazolidinyl urée ; le phénoxyéthanol ; la DMDM hydantoïne ; le diazolidinyl urée ; la chlorphenesin.

20

Comme antioxydants utilisables selon l'invention, on peut citer les agents chelatants tels que l'EDTA et ses sels.

25

Comme solvants utilisables selon l'invention, on peut citer l'eau, l'éthanol, la glycérine, le propylène glycol, le butylène glycol, le sorbitol.

30

Comme charges utilisables selon l'invention, on peut citer le talc, le kaolin, le mica, la serecite, le magnésium carbonate, l'aluminium silicate, le magnésium silicate, les poudres organiques telles que le nylon.

Comme filtres utilisables selon l'invention, on peut citer les filtres UVA et UVB classiquement utilisés tels que la benzophénone-3, le butyl méthoxydibenzoyl méthane, l'octocrylène, l'octyl méthoxycinnamate, le 4-méthylbenzylidene camphor, l'octyl salicylate, le tacephthalylidene dicamphor sulfanic acid, et le drométrizole trisiloxane. On citera également les filtres physiques TiO_2 et ZnO sous leurs formes micrométriques et nanométriques.

Comme matières colorantes utilisables selon l'invention, on peut citer les colorants lipophiles, les colorants hydrophiles, les pigments et les nacres habituellement utilisés dans les compositions cosmétiques ou dermatologiques, et leurs mélanges.

Comme neutralisants utilisables selon l'invention, on peut citer la soude, la triethanolamine, l'aminométhyl propanol, l'hydroxyde de potassium.

Comme agents propénétrants utilisables selon l'invention, on peut citer les alcools et glycols (éthanol, propylène glycol), l'éthoxydiglycol, les alcools et acides gras (acide oléique), les esters d'acides gras, le diméthyl isosorbide.

La composition selon l'invention peut être utilisée comme produit de soin (par exemple produit amincissant), comme produit de nettoyage, et/ou comme produit de maquillage de la peau, comme produit de protection solaire, ou comme produit capillaire, par exemple comme shampooing ou après shampooing.

L'invention concerne également un procédé de traitement cosmétique de la cellulite, consistant à appliquer localement une quantité efficace de la composition cosmétique par voie topique.

L'invention et les avantages qui en découlent ressortiront bien de l'exemple de réalisation suivant à l'appui des figures annexées.

La figure 1 est un schéma illustrant la régulation de la lipolyse dans les adipocytes.

La figure 2 représente l'activité lipolytique de la cirsimarine par rapport à des molécules témoin (caféine, théophylline, noradrénaline).

5 La figure 3 représente l'activité lipolytique de l'association cirsimarine/caféine par rapport à la caféine seule.

Exemple 1 : fabrication d'un extrait de *Microtea debilis*

10 La plante entière séchée provient d'Amérique du Sud. Cette plante est broyée jusqu'à obtention d'une poudre.

L'extraction de la plante broyée est réalisée dans un mélange éthanol 96,2° H₂O (80/20) ; volume/volume à température ambiante sous agitation magnétique à
15 l'abri de la lumière, durant 6 heures.

L'extrait est ensuite filtré sur filtre nylon puis sur membrane de cellulose (jusqu'à 0,22 microns).

20 Exemple 2 : Activité lipolytique de la cirsimarine

Cet essai in vitro sur adipocytes isolés montre l'activité lipolytique de la cirsimarine extraite de *Microtea debilis*.

2.1/ Matériel et méthodes

25 La plupart des réactifs utilisés proviennent de chez SIGMA-ALDRICH

a. Références positives et produits à évaluer

- *Noradrénaline* (syn. Norépinéphrine NE) : cette molécule, de masse molaire 319,3 g, est évaluée à la concentration finale de 1 µM dans du tampon KREBS-RINGER à 4 % d'albumine.
- 30 ▪ *Caféine* : cette molécule, de masse molaire 194,2 g, est évaluée à la concentration finale de 0,5 mM dans du tampon KREBS-RINGER à 4 % d'albumine.

- *Théophylline* : cette molécule de masse molaire 180,2 est évaluée à la concentration finale de 0,5 mM dans du tampon KREBS-RINGER à 4 % d'albumine.
- *Cirsimarine* : cette molécule de masse molaire 476,44 est testée à 0,5 mM et 0,1mM. Cette molécule est tout d'abord solubilisée dans un mélange de solvants : NaOH 0,2 M/DMSO (95/5 ; v/v).

b. Milieu de réaction

Les réactions ont lieu dans une solution tampon de KREBS-RINGER bicarbonate contenant 4 % d'albumine délipidée (masse/volume), de pH = 7,4. L'albumine délipidée fixera les acides gras libérés lors de la lipolyse ; cette précaution est importante car ils rétro-inhibent la lipolyse. La solution tampon est portée à 37°C.

c. Préparation des adipocytes et mise en œuvre de la réaction

Le tissu adipeux épидидymal est prélevé sur des rats. Il est placé dans du tampon KREBS-RINGER bicarbonate à 4 % d'albumine et à pH 7,4, auquel on aura rajouté 188 unités de collagénase/mL pour digérer le réseau de collagène qui soutient le tissu adipeux.

La digestion dure environ une heure à 37°C sous agitation. Elle est arrêtée en diluant fortement la collagénase par des rinçages successifs de la suspension adipocytaire avec du tampon KREBS-RINGER à 4 % d'albumine.

Sur la lame de MALLASSEZ, on réalise ensuite 8 numérations de la suspension adipocytaire obtenue. La moyenne de ces 8 numérations sert à répartir la solution d'adipocytes dans les tubes de réaction à la concentration d'environ 150 000 cellules par mL.

Les tubes de réaction utilisés sont des tubes EPPENDORF® de 2 mL. Si A est le volume en μL de solution d'adipocytes nécessaire pour avoir la concentration de 150 000 cellules/mL et B le volume en μL de solution mère de la molécule à tester, on met d'abord dans le tube EPPENDORF® $(1\,000-A-B)\mu\text{L}$ de tampon KREBS-RINGER à 4 % d'albumine, puis les B μL de solution mère de la molécule à tester. On complète ensuite le volume du tube à 1 mL en déposant délicatement à la surface le volume nécessaire à la solution d'adipocytes A.

Tous les essais sont répétés 3 fois. Pour que la réaction ait lieu, les tubes sont placés au bain-marie à 37°C, sous agitation latérale douce. La réaction est arrêtée au bout d'une heure, en plongeant les tubes dans de la glace.

Pour connaître la lipolyse basale des adipocytes dans le tampon KREBS-RINGER ainsi que la lipolyse basale des adipocytes dans le tampon KREBS-RINGER contenant le solvant de dissolution de la cirsimarine, on réalise des tubes de contrôle. Huit tubes EPPENDORF® de 2mL sont préparés avec A μL de solution d'adipocytes et $(1\,000-A)\mu\text{L}$ de tampon KREBS-RINGER ; quatre tubes sont préparés avec A μL de solution d'adipocytes, B μL de solvant de dissolution de la cirsimarine et $(1\,000-A-B)\mu\text{L}$ de tampon KREBS-RINGER.

Quatre des huit tubes contenant le tampon KREBS-RINGER et la solution d'adipocytes sont mis directement sur la glace (tubes 00). Les quatre tubes restants (tubes 0 Ref) ainsi que les quatre tubes contenant le tampon KREBS-RINGER, la solution d'adipocytes et le solvant de dilution de la cirsimarine (tubes 0 solvant), sont mis au bain-marie et traités comme les tubes de réaction.

L'activité lipolytique est mesurée par la quantité d'acides gras libres ; on emploie pour cela un kit de dosage colorimétrique NEFA C (Non Esterified Fatty Acid / Colorimetric) commercialisé par WAKO® Chemical GmbH.

2.2/ Résultats

La quantité d'acides gras libres présente dans les tubes 0 moins celle présente dans les tubes 00 correspond à la lipolyse basale des adipocytes dans le tampon. La quantité d'acides gras libres présents dans les tubes 0 solvant moins celle présente dans les tubes 00 correspond à la lipolyse basale des adipocytes dans le tampon contenant le solvant de dissolution de la cirsimarine. La quantité d'acides gras libérée dans les tubes de réaction moins celle présente dans les tubes 00 correspond à la lipolyse induite par molécules étudiées.

Les résultats apparaissent figure 2.

2.3/ Conclusions

Comme le montre cette figure, la cirsimarine a une activité lipolytique avérée in vitro, dans les conditions de l'essai.

Le solvant de dilution de l'extrait de *Microtea debilis* n'a pas d'incidence sur la lipolyse basale.

Exemple 3 : Composition cosmétique

Exemples de formules amincissantes :

Gel minceur corps

Composition	% p/p
Carbomer	0,2
Butylene glycol	12,0
Phenoxyethanol, methylparaben, butylparaben, ethylparaben, propylparaben	1,0
Hydroxide de sodium (10% sol.)	0,4
Alcool	20,0
Ethoxydiglycol	4,0
Extrait liquide de <i>Microtea debilis</i>	5,0
Glyceryl polymethacrylate et propylene glycol	10,0
Eau	Qsp 100,0

Lait Corporel Minceur

Composition	% p/p
PEG-6 stearate et ceteth-20 et steareth-20	8,0
Propylene Glycol Dipelargonate	10,0
Acide stearic	1,0
Huile de castor hydrogénée	1,0
Huile de noyaux d'abricots	3,0
Dimethicone	2,0
Tocopheryl acetate	0,5
Polydecene	3,0
Cyclomethicone	3,0
Phenoxyethanol, methylparaben, butylparaben, ethylparaben et propylparaben	1,0
Carbomer	0,15
Gomme de xanthane	0,3
Ethanol	5,0
Glycerine	3,0
Hydroxide de sodium (10% sol.)	0,3
Extrait liquide de Microtea debilis	3,0
Acide ascorbique	0,05
Parfum	0,4
Eau	Qsp 100,0

Emulsion H/E

5

Composition	Quantité (%)
Phenoxyethanol, Methylparaben, Butylparaben, Ethylparaben, Propylparaben	1
Carbomer	0.4
Glycerine	3
Gomme de xanthane	0.1
Polysorbate-60	0.9
Glyceryl Stearate, PEG-100 Stearate	2.1
Cetyl Alcohol	2.6
Huile de paraffine	7.5
Isopropyl Myristate	7.5
Ethoxydiglycol	5
Extrait sec de Microtea debilis	1
Parfum	0.2
Triethanolamine	0.3
Eau	Qsp 100

Emulsion E/H

Composition	Quantité (%)
Glycerine	3
Propylene Glycol, Diazolidinyl Urea, Methylparaben, Propylparaben	1
Magnesium Sulfate	0.7
Cetyl Dimethicone Copolyol	2.5
Isohexadecane	5
Caprylic/Capric Triglyceride	5
Dimethicone	5
Alcool	5
Extrait sec de Microtea debilis	2
Parfum	0.1
Eau	Qsp 100

5 Microémulsion

Composition	Quantité (%)
PEG-8 Caprylic/Capric Glycerides	13.33
Polyglyceryl-6 Dioleate	8.67
Isostearyl Isostearate	4
Cyclomethicone	2.3
Diisopropyl Adipate	1.6
Octyldodecanol	2
PPG-5 Ceteth-20	2
Phenoxyethanol, Methylparaben, Butylparaben, Ethylparaben, Propylparaben	0.4
Ethoxydiglycol	2
Extrait sec de Microtea debilis	1
Eau	Qsp 100

Emulsion multiple W/O/W

10

Composition	Quantité (%)
PEG-30 Dipolyhydroxystearate	2.4
Isohexadecane	9
PPG-15 Stearyl Ether	4.5
Caprylic/Capric Triglyceride	4.5
Magnesium Sulfate	0.82
Propylene Glycol, Diazolidinyl Urea, Methylparaben, Propylparaben	1.2
Extrait sec de Microtea debilis	2
Poloxamer 407	2
Glycerine	3
Gomme de xanthane	0.7
Parfum	0.2
Eau	Qsp 100

Crème solaire

Composition	Quantité (%)
DEA Cetyl Phosphate	2
Glyceryl Stearate, PEG-100 Stearate	4
Beeswax	2
Octyl Methoxycinnamate	7
Butyl Methoxydibenzoylmethane	2
Benzophenone-3	1
Titanium Dioxide	3
C12/C15 Alkyl Benzoate	3
Cyclomethicone	2
Tocopheryl Acetate	0.5
EDTA	0.1
Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylates Crosspolymer	0.2
Gomme xanthane	0.3
Phenoxyethanol, Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isobutylparaben	1
Butylene Glycol	3
Extrait sec de Microtea debilis	1
Hydroxide de Sodium (solution 10%)	0.4
Parfum	0.3
Eau	Qsp 100

5 Fond de teint

Composition	Quantité (%)
Glyceryl Stearate, Propylene Glycol Stearate, Glyceryl Isostearate, Propylene Glycol Isostearate, Oleth-25, Ceteth-25	5
Glyceryl Dibehenate, Tribehenin, Glyceryl Behenate	1
Ethoxydiglycol Oleate	7.5
Isostearyl Isostearate	5
Cetearyl Alcohol	2
Dimethicone	5
Tocopheryl Acetate	0.5
Phenoxyethanol, Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isobutylparaben	0.6
Xanthan Gum	0.4
Microcrystalline Cellulose, Cellulose Gum	1.5
Titanium Dioxide	6.6
Iron Oxides (Yellow pigment)	1.55
Iron Oxides (Red Pigment)	0.43
Iron Oxides (Black pigment)	0.11
Ethoxydiglycol Oleate	2.5
Dimethicone, Dimethiconol	3
Alcool	5
Extrait sec de Microtea debilis	2
Eau	Qsp 100

Shampooing

Composition	Quantité (%)
Acrylates Copolymer	1.5
Sodium Lauryl Sulfate	5
Sodium Laureth Sulfate	4
Cocamidopropyl Betaine	1.5
Polyquaternium-10	0.25
DMDM Hydantoin	0.3
Sodium Hydroxide (20% solution)	1.3
Citric Acid (50% solution)	0.7
Extrait sec de Microtea debilis	0.5
Parfum	0.5
Chlorure de sodium	0.5
Eau	Qsp 100

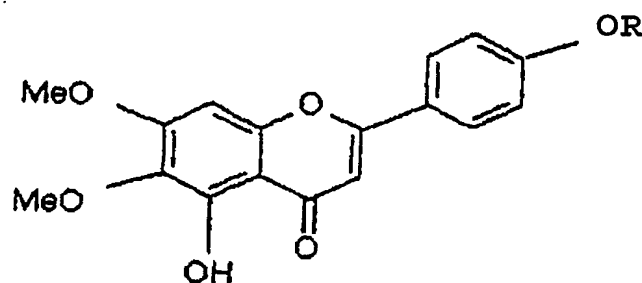
5 Exemple 4 : action synergique de la cirsimarine et de la caféine

Dans cet exemple, on compare l'activité lipolytique de l'association cirsimarine/caféine par rapport à la caféine seule sur des adipocytes humains isolés dans les mêmes conditions que dans l'exemple 2. Les résultats sont représentés sur la figure 3.

Comme le montre cette figure, la libération d'acides gras est bien supérieure avec une quantité donnée (0.11 mM) de l'association cirsimarine/caféine par rapport à une même quantité de caféine (0.11 mM).

REVENDICATIONS

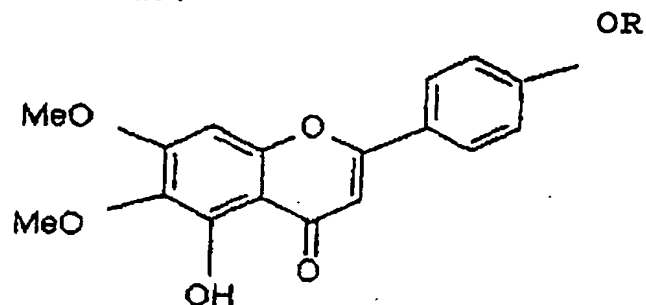
- 5 1/ Utilisation de la molécule active de formule suivante :



avec R = H ou glucose, pour la fabrication d'une composition destinée à activer la lipolyse.

- 10 2/ Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que lorsque le radical R est une molécule de glucose, la molécule correspond à la cirsimarine.
- 3/ Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que lorsque le radical R est un atome d'hydrogène, la molécule correspond à la cirsimarine.
- 15 4/ Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 dans une composition cosmétique destinée au traitement par voie topique de la cellulite.
- 5/ Utilisation selon la revendication 1 pour la fabrication d'une composition destinée à stimuler la synthèse des composants de la matrice extra-cellulaire.
- 20

- 6/ Composition cosmétique caractérisée en ce qu'elle contient en tant qu'actif, la molécule de formule suivante :



avec R=H ou R=glucose.

- 7/ Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que lorsque le radical R est un glucose, il s'agit de cirsimarine.

- 8/ Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que lorsque le radical R est un hydrogène, il s'agit de cirsimarine.

- 9/ Composition cosmétique selon la revendication 6, caractérisée en ce que la concentration en actifs est comprise entre 0,0005 et 10 % en poids.

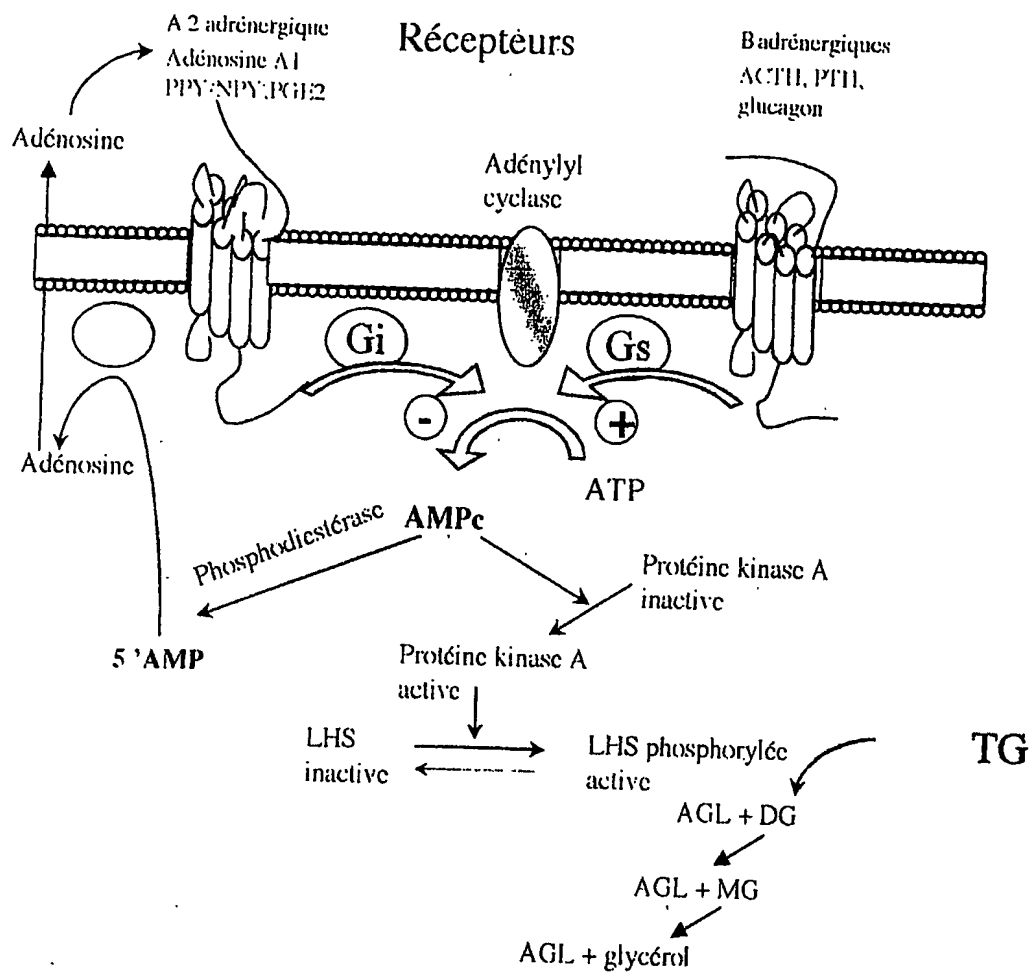
- 10/ Composition cosmétique selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'actif se présente sous la forme d'un extrait végétal.

- 11/ Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'extrait végétal est un extrait de *Microtea debilis*.

- 12/ Composition cosmétique selon la revendication 10, caractérisée en ce que lorsque l'extrait se présente sous forme sèche, il représente entre 0,005 et 20 % en poids de la composition.

- 13/ Composition cosmétique selon la revendication 10, caractérisée en ce que lorsque l'extrait se présente sous forme liquide, il représente entre 0,1 et 20 % en poids de la composition.
- 5 14/ Composition cosmétique selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'extrait est un extrait de plante entière.
- 10 15/ Composition cosmétique selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle contient en outre une base xanthique.
- 16/ Composition cosmétique selon la revendication 15, caractérisée en ce que la base xanthique est de la caféine.
- 15 17/ Composition selon la revendication 16, caractérisé en ce que la caféine représente entre 0.1 et 10% en poids de la composition
- 18/ Composition cosmétique selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un véhicule cosmétiquement acceptable.
- 20 19/ Procédé de traitement de la cellulite consistant à appliquer localement une quantité efficace de la composition cosmétique objet des revendications 6 à 18, par voie topique.

1/3

**Figure 1**

2/3

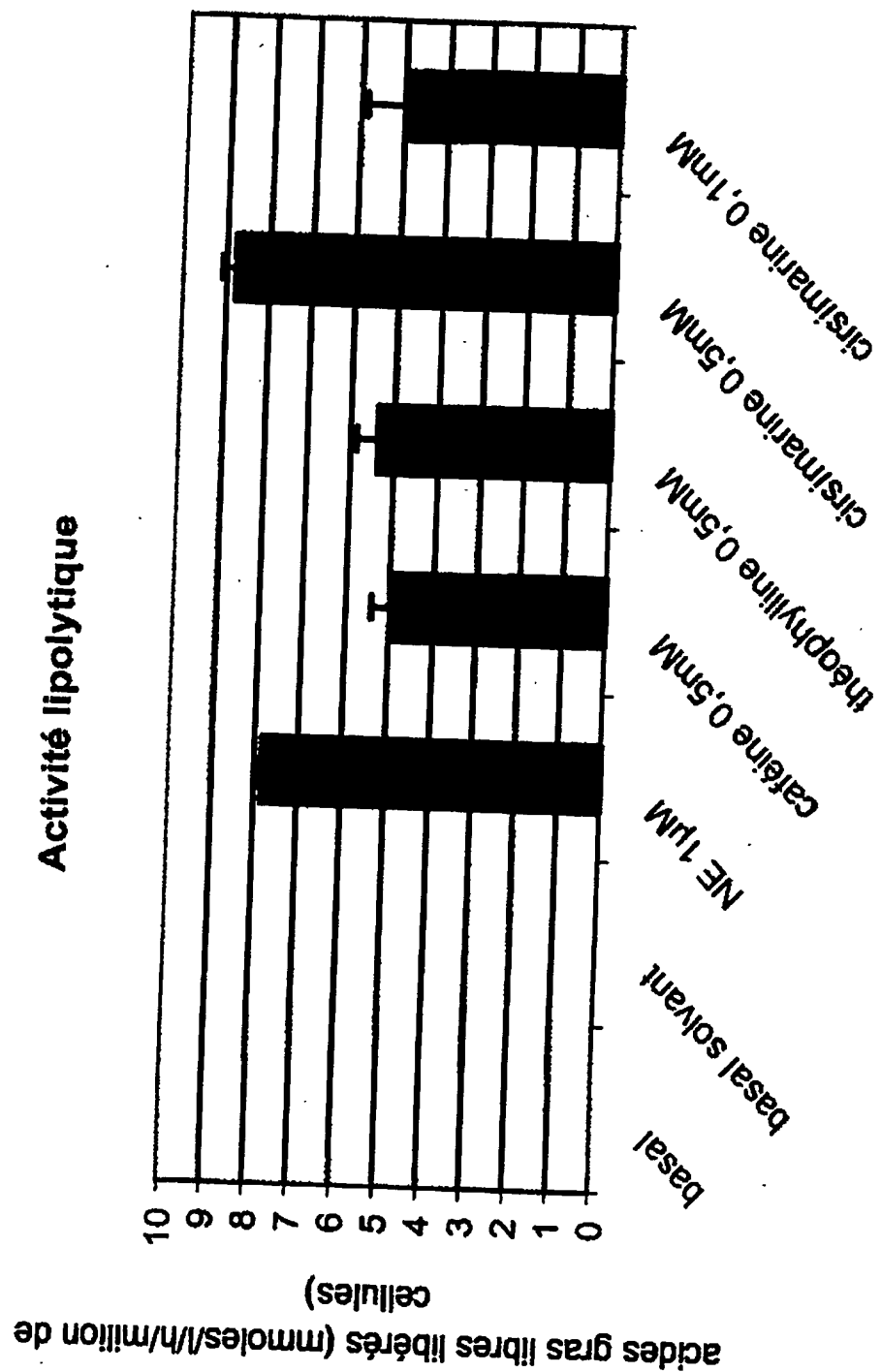
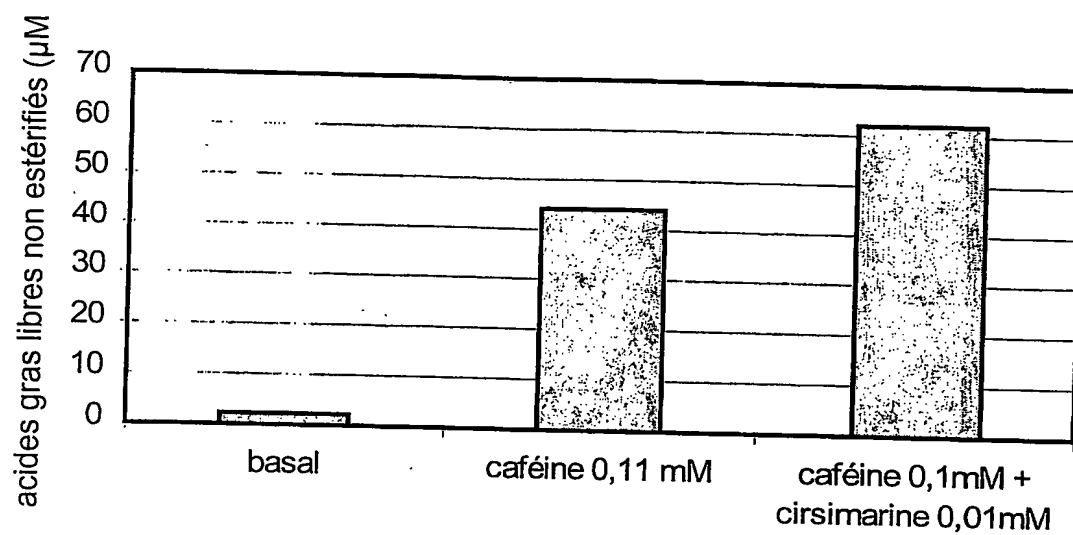


Figure 2

3/3

**Figure 3**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/03938

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002/160064 A1 (ZULLI, FRED ET AL.) 31 October 2002 (2002-10-31) page 12 page 14-15 page 18-20 page 25-27 claims 1-6	1,4,8,9, 17,18
A	FR 2 778 663 A (COLETICA) 19 November 1999 (1999-11-19) page 6, line 3 -page 8, line 28 page 9, line 14-29 claims 1-3	1,4,9
A	US 6 451 837 B1 (BASKYS ANDRIUS) 17 September 2002 (2002-09-17) column 6, line 15-30; claims 4,8	1
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 June 2004

Date of mailing of the international search report

15/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Irwin, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/03938

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/24808 A (BIOACTIVA MICROTECHNE) 12 April 2001 (2001-04-12) page 14, line 1-3 page 1, line 13-23 ----	1
A	FR 2 742 055 A (ENNAGRAM) 13 June 1997 (1997-06-13) page 1, line 4 - line 17 page 2, line 1 - line 13 page 3, line 29 - line 30 page 4, line 8 - line 12 claim 1 ----	1,9,14, 17,18
A	EP 0 418 806 A (INDENA SPA) 27 March 1991 (1991-03-27) page 1, line 39-45; claims 1-4 ----	1
A	FR 2 233 071 A (PROD HYG LABORATOIRES) 10 January 1975 (1975-01-10) page 1, line 12-24 page 6, line 19-31; claim 1 ----	1,4,9,17
A	US 2002/106388 A1 (PUGLIESE PETER T) 8 August 2002 (2002-08-08) paragraphs '0009!', '0019!', '0022!', '0023!', '0037! -----	1,9,14, 15,17,18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/03938

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002160064	A1	31-10-2002	EP 1234572 A1	28-08-2002
FR 2778663	A	19-11-1999	FR 2778663 A1	19-11-1999
			DE 19922287 A1	25-11-1999
			JP 2000026263 A	25-01-2000
			US 6235294 B1	22-05-2001
			US 2001031735 A1	18-10-2001
US 6451837	B1	17-09-2002	NONE	
WO 0124808	A	12-04-2001	AU 1330301 A	10-05-2001
			WO 0124808 A1	12-04-2001
			US 6444235 B1	03-09-2002
FR 2742055	A	13-06-1997	FR 2742055 A1	13-06-1997
			JP 9291038 A	11-11-1997
EP 0418806	A	27-03-1991	IT 1233753 B	14-04-1992
			AT 99542 T	15-01-1994
			CA 2025855 A1	22-03-1991
			DE 69005753 D1	17-02-1994
			DE 69005753 T2	28-04-1994
			EP 0418806 A1	27-03-1991
			ES 2062240 T3	16-12-1994
			HK 161095 A	20-10-1995
			JP 2731976 B2	25-03-1998
			JP 3145427 A	20-06-1991
			KR 128057 B1	01-04-1998
			KR 132730 B1	17-04-1998
			US 5176919 A	05-01-1993
FR 2233071	A	10-01-1975	FR 2233071 A1	10-01-1975
US 2002106388	A1	08-08-2002	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

mande internationale No

PCT/FR 03/03938

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 2002/160064 A1 (ZULLI, FRED ET AL.) 31 octobre 2002 (2002-10-31) page 12 page 14-15 page 18-20 page 25-27 revendications 1-6	1,4,8,9, 17,18
A	FR 2 778 663 A (COLETICA) 19 novembre 1999 (1999-11-19) page 6, ligne 3 -page 8, ligne 28 page 9, ligne 14-29 revendications 1-3	1,4,9
A	US 6 451 837 B1 (BASKYS ANDRIUS) 17 septembre 2002 (2002-09-17) colonne 6, ligne 15-30; revendications 4,8	1
	--- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 juin 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/06/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Irwin, L

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Requête Internationale No

PCT/FR 03/03938

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 01/24808 A (BIOACTIVA MICROTECHNE) 12 avril 2001 (2001-04-12) page 14, ligne 1-3 page 1, ligne 13-23 ---	1
A	FR 2 742 055 A (ENNAGRAM) 13 juin 1997 (1997-06-13) page 1, ligne 4 - ligne 17 page 2, ligne 1 - ligne 13 page 3, ligne 29 - ligne 30 page 4, ligne 8 - ligne 12 revendication 1 ---	1,9,14, 17,18
A	EP 0 418 806 A (INDENA SPA) 27 mars 1991 (1991-03-27) page 1, ligne 39-45; revendications 1-4 ---	1
A	FR 2 233 071 A (PROD HYG LABORATOIRES) 10 janvier 1975 (1975-01-10) page 1, ligne 12-24 page 6, ligne 19-31; revendication 1 ---	1,4,9,17
A	US 2002/106388 A1 (PUGLIESE PETER T) 8 août 2002 (2002-08-08) alinéas '0009!', '0019!', '0022!', '0023!', '0037! -----	1,9,14, 15,17,18

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Requête internationale No

PCT/FR 03/03938

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2002160064	A1	31-10-2002	EP 1234572 A1	28-08-2002
FR 2778663	A	19-11-1999	FR 2778663 A1	19-11-1999
			DE 19922287 A1	25-11-1999
			JP 2000026263 A	25-01-2000
			US 6235294 B1	22-05-2001
			US 2001031735 A1	18-10-2001
US 6451837	B1	17-09-2002	AUCUN	
WO 0124808	A	12-04-2001	AU 1330301 A	10-05-2001
			WO 0124808 A1	12-04-2001
			US 6444235 B1	03-09-2002
FR 2742055	A	13-06-1997	FR 2742055 A1	13-06-1997
			JP 9291038 A	11-11-1997
EP 0418806	A	27-03-1991	IT 1233753 B	14-04-1992
			AT 99542 T	15-01-1994
			CA 2025855 A1	22-03-1991
			DE 69005753 D1	17-02-1994
			DE 69005753 T2	28-04-1994
			EP 0418806 A1	27-03-1991
			ES 2062240 T3	16-12-1994
			HK 161095 A	20-10-1995
			JP 2731976 B2	25-03-1998
			JP 3145427 A	20-06-1991
			KR 128057 B1	01-04-1998
			KR 132730 B1	17-04-1998
			US 5176919 A	05-01-1993
FR 2233071	A	10-01-1975	FR 2233071 A1	10-01-1975
US 2002106388	A1	08-08-2002	AUCUN	